

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.30.040

sTREM-1、PCT 在社区获得性肺炎早期诊断中的价值*

曾祥伯^{1,2} 贵建平^{1,2} 邓建华^{1,2} 何东^{1,2} 李娜^{1,2}

(1 湖南省第二人民医院呼吸内科 湖南 长沙 410007; 2 湖南中医药大学临床医学院 湖南 长沙 410007)

摘要 目的:探讨可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)、降钙素原(procalcitonin, PCT)在社区获得性肺炎(communitary-acquired pneumonia, CAP)早期诊断中的价值。**方法:**选择 48 例 CAP 住院患者(其中重症肺炎 8 例)和病毒性上呼吸道感染患者 20 例,所有病例均在入院后 24 小时内取血清,采用酶联免疫测定法(ELISA 法)测定其血清 sTREM-1、PCT 水平,并应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)分析二者对 CAP 的诊断价值。**结果:**入院后 24 小时内,普通肺炎患者、重症肺炎患者血清 sTREM-1、PCT 水平均明显高于对照组,且重症肺炎组明显高于普通肺炎组,差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。二者诊断 CAP 的 ROC 曲线下面积分别为 0.884、0.788,联合二者诊断 CAP 的 ROC 曲线下面积为 0.921。**结论:**sTREM-1、PCT 均可作为 CAP 早期诊断有价值的参考标志物,sTREM-1 比 PCT 更有参考价值,联合检测血清 sTREM-1、PCT 水平对 CAP 的早期诊断价值高于单一指标。

关键词:社区获得性肺炎;可溶性髓系细胞触发受体-1;降钙素原

中图分类号:R563.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)30-5947-04

Significance of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 and Procalcitonin in the Early Diagnosis of Community-acquired Pneumonia*

ZENG Xiang-bo^{1,2}, GUI Jian-ping^{1,2}, DENG Jian-hua^{1,2}, HE Dong^{1,2}, LI Na^{1,2}

(1 Department of Respiratory Medicine, the Second people's Hospital of Hunan Province, Hunan Changsha, 410007, China,

2 Clinical medical college of hunan university of Chinese medicine, Hunan, Changsha, 410007, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the value of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and procalcitonin (PCT) in early diagnosis of community-acquired pneumonia. **Methods:** 48 inpatients with pneumonia (include 8 patients with severe pneumonia) and 20 patients with Viral upper respiratory tract infection as control were included. Serum sTREM-1 and PCT were detected by enzyme-linked immunosorbent assays(ELISA) within 24 hours. The receiver operating characteristic curve(ROC curve) was used to check diagnostic value of the detections. **Results:** The concentrations of sTREM-1 and PCT in serum were significantly higher than those in controls with Statistical significance. The concentrations of sTREM-1 and PCT in severe pneumonia group were significantly higher than those in common pneumonia group with Statistical significance. The area under the ROC curve of sTREM-1, PCT were respectively 0.884, 0.788, which was 0.921 by combination of sTREM-1 and PCT. **Conclusion:** Both sTREM-1 and PCT are good markers in the early diagnosis of CAP, combined detection of serum sTREM-1, PCT levels was more valuable for early diagnosis of CAP.

Key words: Community-acquired pneumonia; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Procalcitonin

Chinese Library Classification(CLC): R563.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)30-5947-04

前言

社区获得性肺炎(CAP)是临床上常见的呼吸系统疾病,目前主要依据肺部影像学改变,结合临床表现或白细胞升高(或降低)并排除其他相关疾病做出诊断。由于缺乏高特异性诊断方法,早期诊断困难,临床常出现疑似病例。因此,我们迫切需要有效的诊断指标早期诊断 CAP。目前研究已明确 PCT 能有效鉴别细菌感染与非细菌感染^[1]。临床报道利用 PCT 能准确诊断下呼吸道感染并指导抗菌药物使用^[2]。sTREM-1 是一种诊断

炎症性疾病的新指标。研究已经证实肺部感染患者血清 sTREM-1 明显增高^[3]。但 sTREM-1、PCT 对 CAP 早期诊断价值的研究少有报道。本研究试图通过比较早期 CAP 患者与病毒性上呼吸道感染患者血清 sTREM-1、PCT 水平,应用 ROC 曲线分析二者在 CAP 早期诊断中的价值,旨在探讨 CAP 早期诊断敏感、有效的方法。

1 资料与方法

1.1 病例资料

* 基金项目:湖南省医药卫生科研计划课题项目(B2008-045)

作者简介:曾祥伯(1980-),男,硕士,主治医师,研究方向:呼吸疾病临床研究,

电话:13974816263, E-mail: fyszxb@sina.com

(收稿日期:2013-11-11 接受日期:2013-12-08)

选择 2011 年 1 月 -2011 年 8 月在湖南省第二人民医院呼吸内科住院的 CAP 确诊病例 48 例作为实验组,其中重症肺炎 8 例,普通肺炎 40 例;男性 26 例,女性 22 例;年龄 32-82 岁,合并 AECOPD 11 例、糖尿病 6 例,诊断标准按照 2006 年中华医学会《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》^[4],重症肺炎诊断标准按照 2007 年 IDSA/ATS《社区获得性肺炎(CAP)诊治指南》^[5],所有入选病例均在发病 24 小时以内。选取同期呼吸内科门诊病毒性上呼吸道感染患者 20 人作为对照组,其中男性 11 例,女性 9 例,年龄 31-78 岁。两组间年龄及性别无显著差异。

1.2 方法

实验组患者入院后 24 小时内抽取静脉血 4 mL(重症肺炎入院后尽快抽血,普通肺炎患者为清晨空腹采血标本),标本在 30 min 内离心(4000 r/min, 10 min)后取血清,置于 -70 ℃ 冰箱保存,待测。对照组取空腹血标本,处理同上。在收集标本结束后再统一采用 ELISA 法在同一条件下测定血清 sTREM-1、PCT 水平。

1.3 统计学方法

所有数据使用 SPSS19 for Windows 软件进行处理,计量资料进行正态性检验,符合正态分布,数据用均数±标准差()表示,多组计量资料采用单因素方差分析(One-way ANOVA),方差齐者用 LSD 和 SNK 法,方差不齐者用 Tamhane's T2 或 Dunnett's T3 法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。评价诊断指标对 CAP 早期诊断的能力应用 SPSS 建立 ROC 曲线并计算曲线下面积;两个指标联合诊断 CAP 时先对两个指标进行 Logistic 回归得出产生含各个体预测概率的新变量,再建立 ROC 曲线。采用 Youden 指数法最大点作为最佳工作点(Youden 指数 = 灵敏度 + 特异度 -1)进行敏感度、特异度取值。

2 结果

2.1 各组血清 sTREM-1、PCT 水平的比较

普通肺炎组、重症肺炎组血清 sTREM-1、PCT 水平均显著高于对照组,且重症肺炎组显著高于普通肺炎组,差异均有显著统计学意义($P<0.01$), (见表 1)。

表 1 各组血清 sTREM-1、PCT 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the serum sTREM-1, PCT levels between different groups

Groups	n	sTREM-1 (pg/ml)	PCT (ng/ml)
Control group	20	20.22± 10.32	0.56± 0.32
Common pneumonia group	40	51.58± 19.5*	1.74± 0.97*
Severe pneumonia group	8	73.98± 23.32*△	2.86± 1.82*△

注:与对照组比较 ★ $P<0.01$;与普通肺炎组比较 △ $P<0.01$ 。

Note: Compared with control group ★ $P<0.01$; compared with common pneumonia group △ $P<0.01$.

2.2 sTREM-1、PCT 诊断 CAP 的 ROC 曲线

sTREM-1、PCT 的 ROC 曲线下面积分别为 0.884、0.788。ROC 最佳工作点取值:血清 sTREM-1、PCT 浓度分别为 43.43 pg/ml、1.33 ng/ml,此时对肺炎诊断的敏感性、特异性分别为

77.1%、100%, 52.1%、100%。联合 sTREM-1、PCT 诊断 CAP 的 ROC 曲线下面积为 0.921, ROC 最佳工作点取值得出:联合两个参数诊断肺炎的敏感性、特异性分别为:87.5%、95.0%, (见图 1、图 2、图 3)。

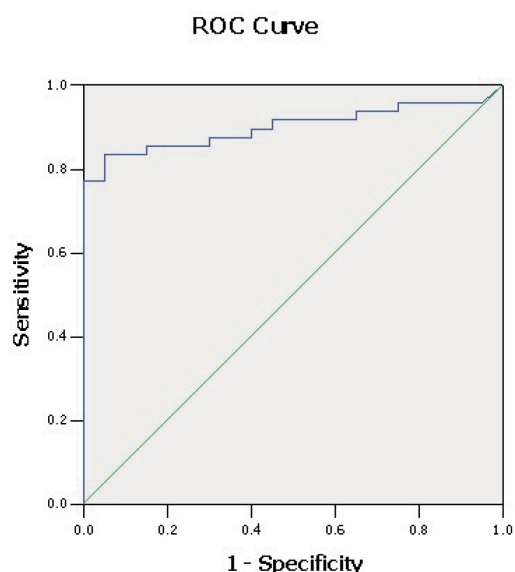


图 1 血清 sTREM-1 的 ROC 曲线

AUC 0.884(95%CI,0.805-0.964)

Fig. 1 The ROC curve of serum sTREM-1:

AUC 0.884(95% CI, 0.805-0.964)

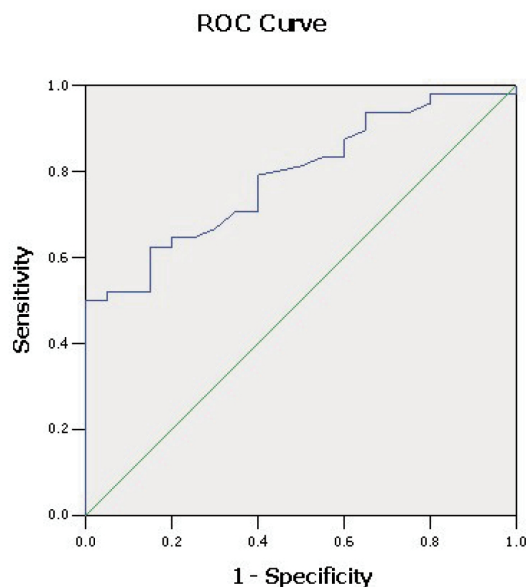


图 2 血清 PCT 的 ROC 曲线

AUC 0.788(95%CI,0.681-0.894)

Fig. 2 The ROC curve of serum PCT:

AUC 0.788(95% CI, 0.681-0.894)

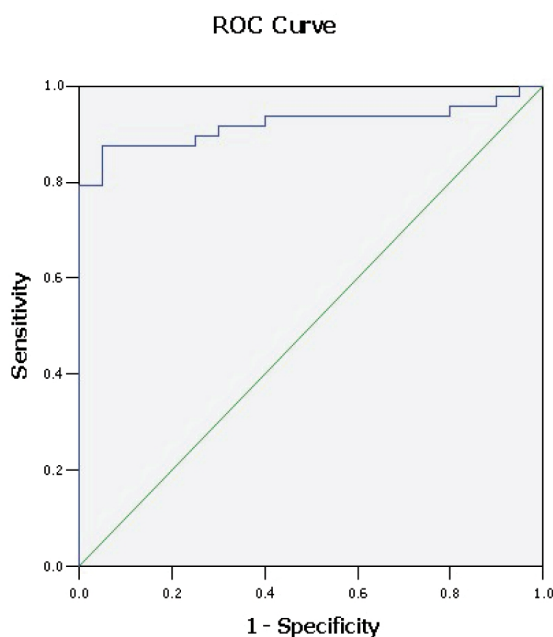


图3 联合血清 TREM-1、PCT 的 ROC 曲线

AUC 0.921(95%CI,0.854-0.987)

Fig.3 The ROC curve of combined serum sTREM-1, PCT:AUC 0.921 (95%CI,0.854-0.987)

3 讨论

CAP 的初始抗菌药物治疗时机、方案与患者的预后密切相关,治疗延迟可导致患者死亡率增高,因此早期诊断和早期治疗是影响 CAP 预后的重要因素。临床上,CAP 患者尤其是老年患者的临床表现往往不典型,部分仅表现为呼吸困难、意识改变,有时存在心肺等基础疾病导致肺部体征价值下降,传统的炎症指标如白细胞计数(WBC)、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)对于细菌感染的特异性差。痰、血标本病原体培养需要 48-72 小时以上,且阳性率低,同时痰培养假阳性率高,早期诊断 CAP 的价值有限。因此,本研究以患者发病后 48 小时作为时间截点,研究 PCT、sTREM-1 在 CAP 早期诊断及病情评估中的价值,试图找到一种新的有效诊断方法用于疑似 CAP 就诊患者的早期识别、抗菌药物的早期使用,这对于提高 CAP 的治疗成功率及减少滥用抗菌药物有重要意义。

诊断试验中评价诊断指标价值的两个有效参数为灵敏度和特异性。ROC 曲线是结合了灵敏度和特异度对诊断试验进行综合评价的一个较好的分析方法。以每一个检测结果作为可能的诊断界值,以该值相应的真阳性(灵敏度)为纵座标,以假阳性(1-特异性)为横坐标绘制曲线,其曲线下面积(AUC)的大小代表指标诊断准确度的大小。因此,曲线越凸代表其准确性越大。ROC 曲线作为诊断试验准确度的评价指标可理解为:随机选择的病例试验结果比随机选择的对照试验结果更有可能怀疑有病的概率^[6]。ROC 曲线 AUC 取值范围为 0.5-1 之间。一般认为:AUC 值在 0.5-0.7 之间时表示该诊断试验诊断价值较低,在 0.7-0.9 之间时为中等,超过 0.9 时诊断价值较高。

PCT 是一种次级炎症因子,本身不直接参与启动脓毒血症反应,但可以放大并加重脓毒血症的病理过程。生理情况下,PCT 在甲状腺和肺的神经内分泌细胞微量表达,外周血浓度

<0.1 ng/ml;脓毒血症刺激下外周血单个核细胞(PBMC)大量合成 PCT,12 小时内检查出血清浓度超过基础值 100 倍并维持 24 小时以上^[7]。Wacker C^[8]通过回顾性研究及 Meta 分析得出,PCT 是一个能将早期感染脓毒症从危急患者中诊断出的有效生物指标,其总敏感性 77%,特异性 79%,ROC 曲线下面积达 0.85。临床试验表明血清 PCT 水平可以作为下呼吸道感染诊断指标,其变化水平与感染一致^[8,9],动态检测血清 PCT 水平指导临床抗菌药物的使用,结果令人满意^[2,10-12]。在保证治疗成功率、未增加死亡风险的前提下显著减少了抗菌药物使用率,缩短了抗菌药使用疗程。但目前 PCT 在 CAP 早期诊断的价值方面缺乏大样本的临床研究报道。

Bouchon 等^[13]在 2000 年首次发现髓系细胞触发受体-1 (TREM-1)是炎症反应过程的一个重要调节因子,在细菌、真菌感染刺激下,TREM-1 的表达明显上调,此后,TREM-1 中的 sTREM-1 因方便从体液中测定逐渐成为感染领域的研究热点。目前已发现在肺部感染患者血清及局部分泌物如支气管肺泡灌洗液(BALF)、胸腔积液、诱导痰及呼出气冷凝液等均发现 sTREM-1 明显升高,且认为可以用来判定感染与否^[14-17]。亦有临床研究结论对于 BALF 及呼出气体冷凝液检出 sTREM-1 水平对诊断肺部感染的诊断价值持否定意见^[18,19]。但近年研究已经明确检测血清 sTREM-1 水平是一个对 CAP 诊断及病情严重程度评估有价值的指标^[14,20-22]。因此,本研究选择检测血清 sTREM-1 水平作为早期诊断 CAP 的主要指标理论上具有可行性。

本研究通过对 CAP 确诊病例进行血清 sTREM-1、PCT 表达检测,血清采样时所有病例发病时间均不超过 48 小时,反映出临床对早期诊断的需求。结果提示 CAP 患者重症肺炎组与普通肺炎组血清 sTREM-1、PCT 水平均较对照组显著升高,重症肺炎组患者 PCT 较普通肺炎组明显升高,均存在显著统计学差异。进行 ROC 曲线分析计算二者 ROC 曲线下面积均大于 0.7,提示有临床诊断价值,且 sTREM-1 曲线下面积接近 0.9,具有较高临床诊断价值。曲线最佳工作点取值计算出 sTREM-1、PCT 的特异性均为 100%,敏感性分别为 77.1%、52.1%,提示 sTREM-1、PCT 对 CAP 早期诊断的特异性均非常好,但是二者敏感性相对偏低。因此,sTREM-1、PCT 均可作为 CAP 早期诊断有价值的参考指标,在 CAP 早期诊断中 sTREM-1 的敏感性比 PCT 高,具有更高的诊断价值。此外,通过 SPSS 软件绘出联合检测 sTREM-1、PCT 对 CAP 诊断价值的 ROC 曲线,对比发现联合两个诊断指标诊断 CAP 的敏感性提升至 87.5%,其 ROC 曲线下面积达 0.921。因此,我们认为临床上联合检测血清 sTREM-1、PCT 水平对 CAP 早期诊断的价值高于单一指标。

参考文献(References)

- [1] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 426-435
- [2] Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial [J]. *BMC Health Serv Res*, 2007, 7: 102
- [3] Chao WC, Wang CH, Chan MC, et al. Predictive value of serial measurements of sTREM-1 in the treatment response of patients with com-

- munity-acquired pneumonia [J]. J Formos Med Assoc, 2007, 106(3): 187-195
- [4] 中华医学会呼吸病学分会, 社区获得性肺炎诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 651-655
- The branch respiratory disease of the Chinese medical association, Diagnosis and treatment guidelines of community-acquired pneumonia [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2006, 29(10): 651-655
- [5] Infectious Diseases Society of America/American Thoracic society, Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults [J]. Clinical Infectious Diseases, 2007, 44(Supplement 2): S27-S72
- [6] 宋花玲, 贺佳, 黄品贤, 等. ROC 曲线下面积估计的参数法与非参数法的应用研究[J]. 第二军医大学学报, 2006, 27: 726-728
- Song Hua-ling, He Jia, Huang Pin-xian, et al. Application of parametric method and non parametric method in estimation of area under ROC curve[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27: 726-728
- [7] Whang KT, Vath SD, Becker KL, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis[J]. Shock, 2000, 14(1): 73-78
- [8] 廖瑾莉, 黄文杰, 袁伟锋. 血清降钙素原、肾上腺髓质素与髓系细胞触发受体-1 在肺炎诊断与病情判断上的价值[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(6): 757-759
- Liao Jin-li, Huang Wen-jie, Yuan Wei-feng, et al. Clinical value of procalcitonin, adrenomedullin and triggering receptor in the diagnosis and judgment on sever pneumonia [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2010, 15(6): 757-759
- [9] 邓建华, 诸兰艳, 陈平, 等. 联合检测 sTREM-1、PCT 在早期肺炎诊断和治疗中的意义[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(9): 1313-1314
- Deng Jian-hua, Zhu Lan-yan, Chen Ping, et al. The significance of Soluble Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and Procalcitonin in the diagnosis and treat of Pneumonia in joint detection[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2011, 16(9): 1313-1314
- [10] Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(5): 651-662
- [11] Assink-de Jong E, de Lange DW, van Oers JA, et al. Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients--calculated sample size: 1816 patients [J]. BMC Infect Dis, 2013, 16(13): 178
- [12] Jensen JU, Lundgren B, Hein L, et al. The Procalcitonin And Survival Study (PASS)-a randomised multi-center investigator-initiated trial to investigate whether daily measurements biomarker Procalcitonin and pro-active diagnostic and therapeutic responses to abnormal Procalcitonin levels, can improve survival in intensive care unit patients. Calculated sample size (target population): 1000 patients[J]. BMC Infect Dis, 2008, 8 (13): 91
- [13] Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock [J]. Nature, 2001, 410(6832): 1103-1107
- [14] Siranovi M, Kovac J, Gopcevi S, et al. Human soluble TREM-1: lung and serum levels in patients with bacterial ventilator associated pneumonia[J]. Acta Clin Croat, 2011, 50(3): 345-349
- [15] Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia [J]. N Engl J Med, 2004, 350(5): 451-458
- [16] Huang LY, Shi HZ, Liang QL, et al. Expression of soluble triggering receptor expression on myeloid cells-1 in pleural effusion [J]. Chin Med J, 2008, 121(17): 1656-1661
- [17] Horonenko G, Hoyt JC, Robbins RA, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a reliminary report [J]. Chest, 2007, 132 (1): 58-63
- [18] Anand N J, Zuick S, Klesney-Tait J, et al. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU [J]. Chest, 2009, 135 (3): 641-647
- [19] Palazzo SJ, Simpson TA, Simmons JM, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator - associated pneumonia [J]. Respir Care, 2012, 57(12): 2052-2058
- [20] Jiyong J, Tiancha H, Wei C, et al. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(4): 587-595
- [21] Tejem A, antolaria F, iez M L, et al. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response[J]. Cytokine, 2007, 38(3): 117-123
- [22] Tintinger GR, van der Merwe JJ, Fickl H, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in sputum of patients with community-acquired pneumonia or pulmonary tuberculosis: a pilot study[J]. Eur Respir J, 2012, 31(1): 73-76